

**Das Verhältnis von Fettmark zu Zellmark im
menschlichen Beckenkamm unter normalen und
pathologischen Verhältnissen**

Almut Chignac-Bestelmeyer

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556029_0008

Aus der Abt. für Knochenmarksdiagnostik am Lehrstuhl für
für Innere Medizin, spez. Hämatologie, Komm. Vorst.:
Prof.Dr. R. MARX, und Abt. f. Hämatomorphologie, Institut
für Hämatologie der Ges. für Strahlen- und Umweltforschung/
Assoziation mit EURATOM, München

Das Verhältnis von Fettmark zu Zellmark im menschlichen
Beckenkamm unter normalen und pathologischen Verhältnissen

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Almut Chignac-Bestelmeyer aus München

München

1973

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. R. Burkhardt
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. R. Marx
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 19. 2. 1974	



Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
Literatur	1
B. Material und Methoden	4
a) Beschreibung des Materials	4
b) Darstellung der Untersuchungsmethode	4
c) Beschreibung der Auszählmethode	5
d) Meßtechnische Fehler	6
C. Ergebnisse	12
a) Einteilung des Materials	12
b) Darstellung der Ergebnisse	13
1.1 Zusammenfassende Auswertung des gesamten Biopsiegutes	13
1.2 Darstellung der Ergebnisse	16
1.3 Diskussion des Ergebnisses	18
2.1 Normalfälle	18
2.2 Graphische Darstellung	
3. Krankheitsgruppen mit annähernd normalem Fettzellgehalt	18
3.1 Eisenmangelanämien und Plasmazell. Reticulosen	
3.2 Rheumatisches Fieber	
3.3 Reifzellige lymphatische Leukosen	
4. Krankheitsgruppen mit niedrigem Fettzellgehalt	20
4.1 M.Hodgkin	
4.2 Megakaryocytaire Myelosen	
4.3 Polycythämia vera	20
4.3. 1 Betrachtung des Krankheitsverlaufes von behandelten und unbehandelten Fällen	

4.3.2 Erläuterung der graphischen Darstellung und Tabellen	
4.3.3 Einfluß des Lebensalters	
5. Krankheitsgruppen mit hohem Fettzellgehalt	28
5.1 Markatrophien	
5.2.1 Osteopathien (mit Tabelle)	28
5.2.2 Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Osteoporose und der Markatrophie bei männlichen und weiblichen Patienten	
5.3 Die Gruppe der mesenchymalen Reakt.	30
5.3.1 Fettgewebsvermehrung bei den rheumatischen Arthritiden	
5.3.2 Hepatogene Myelopathien	
5.3.3 Nephrogene Myelopathien	
5.4 Polyglobulie	31
D. Diskussion	
A. Gleichmäßigkeit der Fettgewebsverteilung	33
B. Neue Ergebnisse	33
a) Normalwert	33
b) Unterschiedlicher Fettzellgehalt bei Frauen bis Lebensmitte	
C. Ergebnisse, die mit Bekanntem übereinstimmen	34
1.1 Einfluß des Lebensalter auf das Knochenmark	34
1.2 Chron.lymphat.Leukämie	
1.3 Rheumatisches Fieber	
1.4 Myeloische Insuffizienz	
1.5 Polycythämia vera	
1.6 Polyglobulie	
2.1 Fettgewebsvermehrung zusammen mit Knochenschwund	36
2.2 Osteoporose	
2.3 Rheumatische Arthritiden	
E. Zusammenfassung	38

Die Menge des Fettgewebes innerhalb des spongiösen Knochens ist ein leicht ablesbarer Maßstab der blutbildenden Aktivität des Knochenmarkes. Dem Kliniker steht zur Beurteilung dieser Verhältnisse nur die Biopsie umschriebener Markregionen zur Verfügung. Es ist deshalb notwendig, die Brauchbarkeit dieses Maßstabes in den entsprechenden Regionen unter normalen und krankhaften Bedingungen zu prüfen, um zu erkennen, welche Aussagekraft die biotisch kontrollierte Fettgewebsverteilung im einzelnen Krankheitsbefall besitzt. In der vorliegenden Arbeit soll das Verhältnis von Fettmark zu Zellmark in Histobiopsien am menschlichen Darmbeinkamm untersucht werden, entnommen nach der Myelotomie-methode nach Burkhardt.

A. Literatur:

Das Knochenmark hat die Tendenz, in gleichartigen Regionen gleichförmig zu reagieren (Askanazy 1927, Burkhardt 1966, Bennike 1956, Reiter 1938, Rohr 1960, Fieschi-Sachetti 1957). Auf diesen Umstand stützt sich der Vergleich der aus einer bestimmten Region gewonnenen Biopsieergebnisse. Studien über das Verhältnis von Fettgewebe zu Markparenchym sind bisher vor allem im Hinblick auf das gesamte Markorgan unternommen worden. Zahlreiche Autoren haben gefunden (Rohr 1960, Zollinger 1971, Bargmann 1929, Begemann 1967, Uehlinger 1963, Rewald 1967), daß ungefähr die Hälfte des gesamten Markorganes vom roten Mark, der Rest aber von Fettgewebe oder gelbem Mark bestritten wird. Dieses Fettgewebe besitzt eine Sonderstellung gegenüber anderem fettreichen Bindegewebe. Es entsteht direkt aus dem Knochenmarkreticulum (Askanazy 1927, Bargmann 1964, Lennert 1965, Rohr 1960, Fieschi, Sachetti 1957). Das Markfettgewebe hat demnach eine nahe Beziehung

zum blutbildenen Gewebe und kann je nach Funktionszustand des Organes in blutbildendes Mark umgewandelt werden. Der Vorgang ist reversibel (Bennike 1956, Lennert, Nagai 1965, Rohr 1960, Büngeler, Rotter 1955, Rewald 1967, Barta, Kadas 1959, Zollinger 1971). Sachetti (1957) stellt die Verhältnisse folgendermaßen dar: "Man nimmt an, daß das Fettgewebe des Knochenmarkes vom Reticulum her stammt zum Unterschied von gewöhnlichem Fettgewebe. Wenn das blutbildende Knochenmark hyperplastisch wird, verlieren die Fettgewebszellen die Fetttropfen und erscheinen wie sternförmige Reticulumzellen. Das Fettgewebe sichert so die innere Dichte des Knochenmarkes und bietet zugleich dem parenchymalen Anteil große Ausdehnungsmöglichkeiten. Der Reichtum an Knochenmarkfettgewebe ist also den Erscheinungen der Hypertrophie oder der Hypotrophie des blutbildenden Knochenmarkes untergeordnet."

Askanazy 1927, Rohr 1960, Bargmann 1964, Undritz 1946 und Weiss 1967 erwähnen die Umwandlung des Fettmarkes in glasig gelatinöses Gallertmark bei auszehrenden Erkrankungen (Kachexien).

Diese Befunde beziehen sich vor allem auf das gelbe Mark in den Röhrenknochen. Über das Fettgewebe im "roten Mark" liegen noch keine genauen Studien vor. Hierzu schreibt schon Askanazy 1927: "-Andererseits ist normalerweise im roten, blutzellbildenden Mark der Rumpfknochen so gut wie überall und zu jeder Zeit mit Ausnahme des ersten Kindesalters, eine Einsprenung von Fettzellen vorhanden. Diese Fettzellen können isoliert da liegen, von hämatopoetischen Elementen umrahmt oder auch zu kleinen Gruppen vereinigt sein. Der mikroskopische Fettzellgehalt des blutbildenden Markes der Rumpfknochen ist ein so regelmäßiges Ereignis, daß das Fehlen von Fettzellen immer den Verdacht auf hyperplastische Prozesse lenken muß."

Fieschi und Sachetti bestätigen: "Es sind Fettzellen

in sehr kleiner Menge im funktionierenden Knochenmark vorhanden, im gelben Mark herrschen sie in großer Menge vor." (Fieschi, Sachetti 1957).

Ob diesen Fettzellen ebenfalls nur eine Art von Platzhalterfunktion zukommt, oder ob sie auch andere Aufgaben zu erfüllen haben, ist noch unbekannt. Eine Untersuchung ihres Verhaltens bei verschiedenen Krankheiten sollte auch diese Frage behandeln.

Die Markatrophie als histologische Diagnose findet sich neben Panmyelopathien, bzw. Panmyelophthisen und aplastischen Anämien auch zu einigen klinisch unklaren Fällen, Rohr (1960), Fieschi und Sachetti (1957) weisen auf die Zunahme des Fettmarkes bei aplastischen Anämien hin. Verschiedene Darstellungen (Askanazy 1927, Burkhardt 1966, Rohr 1960, Grosser 1964, Schulten 1963, Lennert, Nagai 1966, Czitober 1963) bestätigen bei Fällen von myeloischer Insuffizienz die Zellarmut des Knochenmarkes bis zu einem teilweise fast völligem Freisein von blutbildenden Zellen.

B. Material und Methoden:

a. Es wurden die histologischen Präparate von insgesamt 760 Myelotomien untersucht; eine Anzahl davon waren an ein und demselben Patienten vorgenommen worden (Burkhardt 1956, 1966).

Die Myelotomien waren an dem ventralen Beckenkamm mit gleicher Methode und möglichst an derselben Stelle entnommen worden. Die Schnittpräparate hatten eine Dicke von etwa 3 μ m, eine einheitliche Breite von 4 mm, sowie eine Länge von durchschnittlich 17 mm (Burkhardt 1966, 1967).

Zur Bestimmung des Volumenanteils von Fettgewebe und Zellmark wurde das Punktgitterverfahren nach Chalkley angewendet. Das Verfahren beruht auf der konstanten Proportion zwischen Schnittfläche und Volumen einer mikroskopisch unterscheidbaren Struktur.

Als geeignetste Färbung zur Unterscheidung zwischen Fett- und Zellgewebe wurde eine modifizierte Gallamin-blau-Giemsa Färbung (Burkhardt) benutzt.

b. Es wurde vorgegangen wie folgt:

In dem Integrationsocular (Zeiss) befindet sich eine Glasplatte mit 25 innerhalb eines Kreises assymetrisch angebrachten Markierungen. Für eine Stellung des Integrationsoculars über je einem Gesichtsfeld des Präparates wird nun die Zahl der Punkte bestimmt, die sich mit der zu messenden Struktur (Fettgewebe) in Deckung befinden. In unserem Verfahren wurde die gesamte Schnittfläche der Präparate mit aufeinanderfolgenden Gesichtsfeldern bedeckt bei mäanderförmiger Objektführung. Dabei wurden nur solche Gesichtsfelder eingestellt, in denen kein Knochen angeschnitten war. Die Vergrößerung wurde so gewählt, daß zwischen zwei benachbarten Markierungspunkten höchstens je eine größere Fettzelle Platz finden konnte. Im übrigen wurde darauf geachtet, daß möglichst

der ganze von Knochen freie Schnittbereich gleichmäßig erfaßt wurde. Aus der ziemlich konstanten Größe der Proben ergab sich, daß dies mit Einstellung von je 30 Gesichtsfeldern bei 320-facher Vergrößerung auch bei unterschiedlicher Knochendichte möglich war.

c. Aus dem Verhältnis der Gesamtsumme sämtlicher gezählter Treffer zur Gesamtzahl der möglichen Treffer wird der Volumenanteil des Fettgewebes am Zellgewebe des Markes nach folgender Formel bestimmt:

$$V_x\% = \frac{\text{Tatsächliche Trefferzahl} \cdot 100}{\text{mögliche Trefferzahl}}$$

Beispiel:

ZÄHLFELD	TREFFERZAHL	
	mögliche	tatsächliche
1	25	3
2	25	5
3	25	7
4	25	6
5	25	5
6	25	4
7	25	5
8	25	4
9	25	2
10	25	10
11	25	12
12	25	14
13	25	6
14	25	5
15	25	5
16	25	4
17	25	6
18	25	5

19	25	14
20	25	7
21	25	4
22	25	9
23	25	5
24	25	6
25	25	5
26	25	2
27	25	6
28	25	1
29	25	3
30	25	11
30	750	181

$$x = \frac{181 \cdot 100}{750} = \underline{24,13 \%}$$

Die Messung der Fettzellichte im histologischen Schnittpräparat ergibt in Prozentwerten den Fettzellgehalt in der Volumeneinheit von rotem Zellmark.

d. Um zu ermitteln, wie groß die meßtechnischen Fehler unserer Methode sind, wurde folgendermaßen vorgegangen: Für unabhängige Variationsursachen, die zusammen wirken, gilt die Formel:

(s^2 = Varianzanteil in der Varianzanalyse)

$$s^2_{\text{gesamt}} = s_1^2 + s_2^2 + s_3^2$$

s_1^2 = Variation, die durch die individuelle Knochenmarksbeschaffenheit innerhalb der Gruppe gegeben ist.

s_3^2 = Variation durch Drehung des Gesichtsfeldes innerhalb einer Zählstelle bzw. innerhalb des Gesichtsfeldes.

s_2^2 = Variation durch die Inhomogenität der einzelnen Gewebsprobe

Zur Varianz s_1^2 : Die individuelle Beschaffenheit des Knochenmarkes eines Patienten im Vergleich zu seiner Erkrankungsgruppe wird vor allem von der Dauer der Erkrankung, der Therapie und dem Alter beeinflusst, neben einer großen Zahl von anderen Faktoren.

Varianz s_2^2 : Damit die Unterschiede in der Gewebstruktur nicht zu stark streuenden Ergebnissen führen, ist es günstig, möglichst viele Zählfelder einzustellen. Die Inhomogenität in der Gewebprobe wurde weitgehend ausgeschaltet, indem praktisch die Gesamtfläche der Gewebprobe erfaßt wurde. Hierzu sind 30 Einstellungen notwendig gewesen.

Als Beispiel werden von drei verschiedenen Fällen je 10 mal 30 Felder, 20- und 10 Gesichtsfelder gezählt, und anschließend die Streubreite der Mittelwerte verglichen. Die Einstellung der Gesichtsfelder erfolgte in mäanderförmiger Führung, wobei jedoch Felder mit Spongiosa übergangen wurden. Wir wählten einen Normalfall, einen Fall mit überwiegendem Fettmark (Osteoporose), und einen weiteren mit vorwiegend rotem Zellmark, also wenig Fettmark. Dabei ergab sich, wie man auch aus der Tabelle 1 ersehen kann, daß mit zunehmender Felderzahl die Streubreite des Mittelwertes abnimmt. Es wird angenommen, daß bei 30 Feldern der wahre Mittelwert erfaßt wird. Die Inhomogenität des Präparates bewirkt die Varianz s_2^2 . Aus Tab. 1 ist zu entnehmen, daß bei Berücksichtigung von 10 Feldern (wenn also nur $1/3$ des Präparates erfaßt wurde) die Abweichung vom wahren Mittelwert bei 0,49 %, 1,6 %, bzw. 1,66 % beobachtet wurden. Es ist damit zu rechnen, daß die Abweichung selten über 10 % liegen wird. Also wenn wir nur $1/3$ jedes Präparates auswerten, muß mit einem Fehler von 10 % gerechnet werden, der in der Inhomogenität des Gewebes begründet liegt:

10 % bei $n = 10 = 3,5 \%$
 $n = 25 = 2 \%$

Tabelle 1: Die Variation s_2^2

Myelotomie Nr.	Z ä h l u n g e n										Mittelwert $\bar{x}$	$S_{\bar{x}}$
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.		
M 935												
10 Felder	7,2	8,4	8,0	9,2	7,6	10,0	8,4	8,0	9,2	8,4	8,44	0,26
20 Felder	8,2	8,0	8,0	9,2	7,6	8,8	8,2	8,4	8,2	8,8	8,34	0,15
30 Felder	8,0	7,7	8,1	8,0	7,6	8,2	8,0	8,0	7,8	8,1	7,95	0,06
Myelotomie Nr.	Z ä h l u n g e n										$\bar{x}$	$S_{\bar{x}}$
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.		
M 1412												
10 Felder	28,2	23,2	25,2	25,6	25,2	24,0	27,2	25,0	24,0	23,2	25,08	0,52
20 Felder	27,2	24,6	26,2	25,8	25,2	25,8	27,0	23,1	25,5	27,0	25,74	0,40
30 Felder	27,6	27,0	28,1	26,9	26,0	25,8	27,0	26,5	25,7	26,2	26,68	0,25
Myelotomie Nr.	Z ä h l u n g e n										$\bar{x}$	$S_{\bar{x}}$
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.		
M 1117												
10 Felder	46,8	48,8	49,2	52	48,4	49,6	49,2	48	47,2	51,2	48,04	0,51
20 Felder	59,6	49,8	51,2	50,8	49,2	50,8	51,0	50,2	49,4	52,2	50,52	0,28
30 Felder	52,8	51,7	51,2	50,1	50,0	51,3	52,1	52,5	52,8	52,4	51,70	0,33

1
8
1

Dieser Fehler erscheint so beträchtlich, daß die Inhomogenität als Fehlerursache durch die volle Auszählung mit 30 Feldern in jedem Falle durchgeführt werden sollte.

Varianz s_3^2 : Wird mit dem Integrationsocular ein Gesichtsfeld eingestellt, so ist es möglich, daß ein kleiner Teil der zu messenden Gewebsstruktur (Fettgewebe) von dem Punktgitter des Oculars nicht getroffen wird, bei einmaliger Einstellung. Wird die Trefferzählung an der gleichen Objektstelle durch Drehen des Punktgitters wiederholt, nimmt die Genauigkeit der Auszählung geringfügig zu. Im Folgenden versuchten wir darzustellen, wie weit dieser Fehler durch mehrere Punktgitterdrehungen pro Gesichtsfeld ausgeglichen werden kann. Zur Untersuchung wählten wir wiederum einen Normalfall, einen Fall mit Osteoporose, sowie einen dritten mit Überwiegend rotem Zellmark (Polycythämia vera). Es wurden 30 Gesichtsfelder ausgezählt und davon jeweils die Werte nach bis zu 8 Drehungen des Meßoculars ermittelt. Anschließend wurde die Streubreite der Mittelwerte für 30 Gesichtsfelder mit einer Drehung, mit 2, mit 3 etc. bis zu 8 Drehungen pro Gesichtsfeld verglichen. Bei 8 Drehungen zeigte sich in der Standardabweichung ein Unterschied von 0,01 bzw. 0,20, bzw. 0,27 (s. Tab. 2). Zwischen den Drehungen war die höchste Abweichung der Trefferzahl selten mehr als 2 Punkte, das entspricht einem Meßfehler von maximal $\pm 8\%$ (bezogen auf 25 mögliche Treffer) pro Oculareinstellung. Da dieser Meßfehler (Standardabweichung des Stichprobenmittelwertes) mit der Anzahl der Gesichtsfeldeinstellungen variiert, reduziert er sich bei 30 Feldeinstellungen auf $\sqrt{\frac{8\%}{30}} = < 1,5\%$ für ein voll erfaßtes Präparat. Das wäre bei einem Stichprobenumfang von 25 Gesichtsfeldeinstellungen ein Fehler von weniger als $\sqrt{\frac{1,5\%}{25}} = \text{weniger } 0,3\%$ der gesamten Gewebsfläche. Das bedeutet für den Stich-

probemittelwert des Fettanteils an der Gewebsfläche bei einem Stichprobenumfang von 25 einen Fehler von weniger als $\frac{1,5\%}{\sqrt{25}}$. Für einen Stichprobenumfang von 10 ist der Fehler geringer als $\frac{1,5\%}{\sqrt{10}}$ bzw. 0,5 %. Durch häufigeres Drehen des Oculars an einer Stelle würde die Meßgenauigkeit günstigsten Falles um 0,5 % verbessert werden (n = 10). Im allgemeinen jedoch um weniger.

Tabelle 2: Variation s^2_3

M.Nr. 935

Anzahl d. Gesichtsfelder durch Drehen	1	2	3	4	5	6	7	8
Fettanteil in %	8,1	7,5	7,0	7,0	6,9	7,2	6,9	6,8
Mittelwert $\bar{x}$		7,80	7,53	7,4	7,3	7,28	7,22	7,17
Stand. Abw. s		0,42	0,55	0,52	0,50	0,45	0,44	0,43
Mittl. Stand. Abw. $S_{\bar{x}}$		0,298	0,318	0,26	0,224	0,184	0,166	0,152

Tabelle 2: Fortsetzung

M.Nr. 1412

Anzahl d. Gesichtsfelder durch Drehen	1	2	3	4	5	6	7	8
Fettanteil in %	26,2	26,9	26,8	26,5	26,6	26,4	26,5	26,0
Mittelwert $\bar{x}$	26,55	26,63	26,60	26,60	26,56	26,55	26,49	
Stand.Abw. s	0,49	0,38	0,31	0,27	0,26	0,24	0,29	
Mittl. Stand. Abw. $S_{\bar{x}}$	0,347	0,219	0,155	0,121	0,106	0,090	0,102	

M.Nr. 1117

Anzahl d. Gesichtsfelder durch Drehen	1	2	3	4	5	6	7	8
Fettanteil in %	52,4	52,1	51,4	52,9	51,7	51,7	51,7	52,0
Mittelwert $\bar{x}$	52,25	51,96	52,2	52,1	52,03	51,98	51,98	
Standardabw. s	0,21	0,51	0,63	0,58	0,55	0,52	0,48	
Mittl. Stand. Abw. $S_{\bar{x}}$	0,149	0,295	0,315	0,260	0,224	0,197	0,170	

C. a) Da es noch keine Standardvergleichswerte gibt über den normalen Fettzellgehalt im roten Knochenmark in den einzelnen Lebensaltern und auch in den verschiedenen Krankheitszuständen, so waren die gemessenen Prozentwerte nicht von vorneherein als normal oder pathologisch einzuordnen.

Um die Gleichmäßigkeit der Fettgewebsverteilung im Beckenkamm an ein und derselben Person zu beobachten, wurden 2 Autopsiefälle ausgewertet. Bei den Leichen waren am Beckenkamm 8 Proben nebeneinander entnommen worden. Dabei ergab sich im ersten Falle mit geringem Fettanteil eine Streubreite des Mittelwertes von $\pm 0,277$; im zweiten Falle mit hohem Fettanteil betrug sie $\pm 1,99$

Zählungen	1	2	3	4	5	6	7	8
Fettanteil %	7	6,4	6,4	6,0	6,8	5,4	7,5	5,2
Mittelwert $\bar{x}$	6,34 %							
Standardabweichung $S_{\bar{x}}$	0,277							
Irrtumswahrscheinlichk. 5%	0,655							
Irrtumswahrscheinlichk. 1%	0,969							

Zählungen	1	2	3	4	5	6	7	8
Fettanteil %	40,2	36	37,6	37,8	49,8	39,6	35,9	49,2
Mittelwert $\bar{x}$	40,76 %							
Standardabweichung $S_{\bar{x}}$	1,99							
Irrtumswahrscheinlichk. 5%	4,73							
Irrtumswahrscheinlichk. 1%	6,99							

Es muß damit gerechnet werden, daß der durch Inhomogenität der Markbeschaffenheit im Einzelfall hervorgerufene Fehler 4,5% betragen kann.

C. b) Nachdem die 760 Knochenmarksbiopsien ausgewertet waren, wurden zunächst von jeder Krankheitsgruppe, sowie von den Normalfällen der Mittelwert des Fettanteils in % errechnet und von diesem die Standardabweichung $S_{\bar{x}}$.

Formeln zur Berechnung der Standardabweichung:

Einzelbeobachtung: x

Anzahl der Beobachtungen: n

Stichprobenmittelwert $\bar{x}$; $\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$

Standardabweichung S: $S = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}}$

Standardabweichung der arithm. Mittels $S_{\bar{x}} = \frac{S}{\sqrt{n}}$

Zur Bestimmung des Konfidenzbereiches bei Irrtumswahrscheinlichkeit 5 % bzw. 1 %, v. Mittelwert $\bar{x}$:

95 % - VB des Mittelwertes $VB = \bar{x} \pm t_{0,05} \frac{S}{\sqrt{n}}$

1.1

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über das untersuchte Material.

Es waren insgesamt 21 einzelne Krankheitsgruppen von jeweils mehr als 10 Fällen, inclusive der Normalfälle. Letztere wie auch die Gruppe der Polycythämie vera wurden noch nach Geschlecht getrennt. Später erfolgte eine Zusammenfassung ähnlicher Krankheitsgruppen, wenn sich keine besonderen Abweichungen feststellen ließen.

Tabelle 3:

- 14 -

Diagnose	Anzahl Fälle n	rettantell Mittelwert x in %	Standardabweichung $S_{\bar{x}}$	Konfidenzber. des Mittelw. $\bar{x}$ bei 5 % Irrtumswahrsch.	Konfidenzber. d. Mittelw. $\bar{x}$ b. 1 % Irrtumswahrsch.	Differenz $\bar{x} - \bar{x}_n$
Normalfälle ♂ und ♀	30	22,5	+1,81	+3,69	+4,98	0
Normalfälle männlich	19	22,8	+2,2	+4,62	+6,29	+0,3
Normalfälle weiblich	11	16,9	+2,46	+5,41	+7,62	-5,6
Osteoporose	59	41,1	+2,78	+5,56	+7,40	+18,6
M. Paget	12	39,1	+1,35	+2,94	+4,12	+16,6
Osteomalazien	23	34,1	+4,67	+9,66	+13,10	+11,6
M. Recklinghausen	13	27,4	+4,36	+9,42	+13,08	+4,9
andere Osteopathien	18	26,6	+3,42	+7,18	+9,84	+4,1
Hepatos. Myelopath.	27	24,3	+2,22	+4,55	+6,15	+1,8
Nephros. Myelopath.	37	28,7	+2,02	+4,08	+5,47	+6,2
Tumor Myelopathien	24	24,1	+3,0	+6,19	+8,40	+1,6
Rheumatoide Arthritis u. Arthritis	43	26,7	+1,87	+3,77	+5,05	+4,2
Rheumat. Fieber	27	19,0	+3,2	+6,72	+9,06	-3,5
Plasmocell. Reticulosen	44	21,1	+1,8	+3,62	+4,86	-1,4
Granulomat.-Maligne Ret. (Ho.)	14	10,4	+3,24	+6,95	+9,65	-12,1
Klin. M. Hodgkin	12	17,8	+2,8	+6,16	+8,60	-4,7
Reifzell. Lymphat. Leukämie	16	17,4	+4,5	+9,54	+13,14	-5,13
Reifzell. Granulocyt. Myel.	19	2,2	+1,39	+2,92	+3,97	-26,13
Megakaryocyt. Myelosen	26	12,3	+2,39	+4,89	+6,64	-10,2
Polycythämia vera, männl.	66	9,4	+1,4	+2,80	+3,71	-18,7
Polycythämia vera, weibl.	52	8,8	+1,9	+3,80	+5,07	-13,7
Polyglobulien	21	24,2	+2,78	+5,82	+7,92	+1,7
Eisenmangelanämien	10	22,3	+1,25	+2,78	+3,96	-0,2
Markatrophien	20	50,9	+4,24	+8,90	+12,04	+28,4
		$\bar{x}_i = \frac{\sum x_i}{n}$	$S_{\bar{x}_i} = \frac{S_{\bar{x}_i}}{n}$	$t_{0,01} \cdot \frac{s}{\sqrt{n}}$	$t_{0,01} \cdot \frac{s}{\sqrt{n}}$	$\bar{x}_i - \bar{x}_n$

Wie aus der Übersichtstabelle hervorgeht (Tab. 3), liegen die Extremwerte des Fettanteils bei 50,9 % $\pm$ 4,24 (Markatrophie) und 2,2 % $\pm$ 1,39 (bei der reifzelligen granulocytären Myelose).

Um eine Übersicht über die Größe des Fettanteils im Knochenmark des Beckenkammes im Verhältnis zu Lebensalter und Geschlecht zu gewinnen, erfolgte eine Gesamtauswertung des Biopsiegutes mit Ausnahme der Gruppen mit Extremwerten: Hämoblastosen (= reifzell.gran. Myelosen), Reticulosen (= Megakar. Ret.), Knochenmarksatrophie, Polycythämie vera und Polyglobulie.

Nach Alter und Geschlecht wurde das Material in drei Gruppen unterteilt:

1. Gruppe: männlich weiblich bis 40 Jahre
2. Gruppe: männlich weiblich 40 - 60 Jahre
3. Gruppe: männlich weiblich 60 - 80 Jahre

Für jede dieser Gruppen wurde wiederum der Mittelwert des Fettgehaltes, sowie die Standardabweichung des mittleren Fettanteils $S_{\bar{x}}$ festgestellt:

Tabelle 4: Zusammenfassung des Biopsiegutes nach Alter und Geschlecht geordnet.

Alter	Zahl d. Fälle	Fettanteil Mittelwert in %	Standardabw. weichg. $S_{\bar{x}}$	Konfidenzber. d. Mittelwertes b. Irrtumswahrscheinlichk. 5%	Konfidenzber. d. Mittelwertes b. Irrtumswahrscheinlichkeit 1 %	Differenz $\bar{x} - \bar{x}_n$
männlich:						
bis 40	66	22,1	$\pm 1,8$	$\pm 3,60$	$\pm 4,77$	-0,4
40 - 60	100	24,3	$\pm 1,6$	$\pm 3,17$	$\pm 4,20$	+1,8
60 - 80	61	31,0	$\pm 2,6$	$\pm 5,20$	$\pm 6,92$	-8,5
weiblich:						
bis 40	78	23,0	$\pm 1,4$	$\pm 2,78$	$\pm 3,69$	+0,5
40 - 60	142	23,9	$\pm 1,2$	$\pm 2,37$	$\pm 3,13$	-1,4
60 - 80	61	27,3	$\pm 2,0$	$\pm 4,00$	$\pm 5,32$	-48

1.2 Die Darstellung des Ergebnisses dieser Auswertung erfolgte graphisch und auch rechnerisch. Als Auswertungsmethode wird im Allgemeinen die graphische Darstellung vorgezogen, weil sie gegenüber der Wahrscheinlichkeitsrechnung den Vorzug hat, alle vorhandenen Informationen darstellen zu können, ohne sich auf wenige a priori konkretisierte Hypothesen festzulegen, die oft nur sehr abgeschwächte Aussagen erlauben.

Die rechnerische Darstellung erfolgte durch den T-Test: Dabei zeigte sich, daß bis zum Alter von 60 Jahren keine signifikante Steigerung des Fettgehaltes feststellbar war, und der Fettzellgehalt des Knochenmarkes nahezu dem der Normalfälle entsprach. In der dritten Gruppe, d.h. ab 60 Jahren, tritt jedoch eine deutliche Steigerung ein. Die Differenz des prozentualen Fettgehaltes beträgt 6,4 % zwischen der zusammengefaßten Gruppe 1 und 2, und der Gruppe 3:

Gruppe 1 und 2: $\bar{x} = 23,4 \%$; $S_{\bar{x}} = \pm 1,2$

Gruppe 3 : $\bar{x} = 29,8 \%$; $S_{\bar{x}} = \pm 1,04$

Differenz $d (\bar{x}_1 - \bar{x}_2) = 29,8 - 23,4 = 6,4$

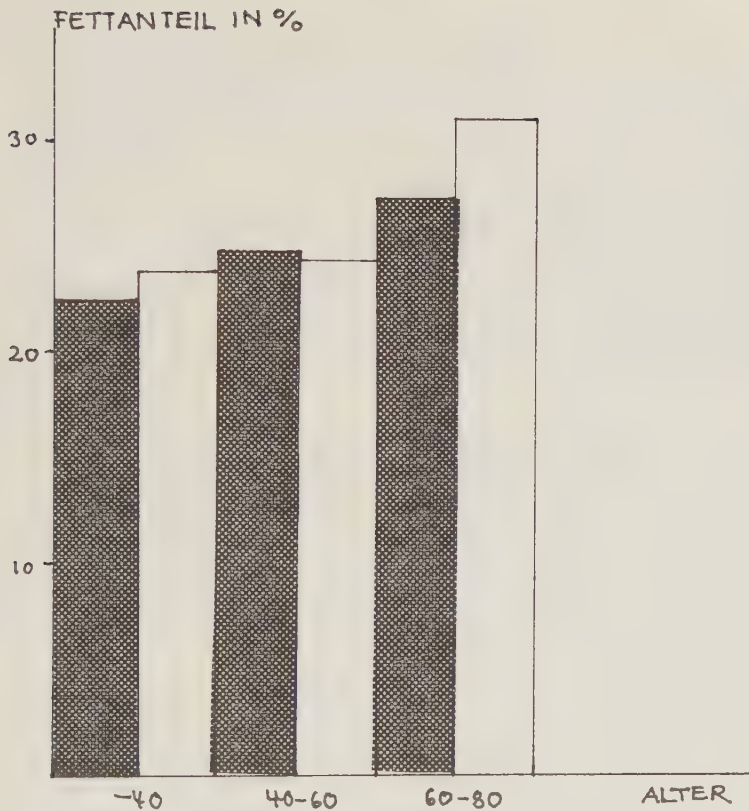
Standardabweichung der Differenz: S_d

$$S_d = \sqrt{S_{\bar{x}_1}^2 + S_{\bar{x}_2}^2} = \sqrt{1,43 + 1,08} = 1,58$$

Grenzdifferenz (2-Sigma-Regel) $2 S_d = 3,16$

Grenzdifferenz (3-Sigma-Regel) $3 S_d = 4,75$

Die Standardabweichung der Differenz ist $\pm 1,58$ mit über 400 Freiheitsgraden. Die tatsächliche Differenz (6,4) ist also größer als die nach der 3-Sigma-Regel erforderlichen Grenzdifferenz 4,75. Der Unterschied ist folglich hochsignifikant gesichert. Für die Rechnung wurde kein Unterschied gemacht zwischen männlich und weiblich, weil dieser zu gering ist und für die Signifikanz der Altersabhängigkeit nicht von Bedeutung.



Graphische Darstellung des Fettanteils am Zellmark
in % in Abhängigkeit vom Alter: Gesamtdarstellung.

Auswertung ohne Berücksichtigung der einzelnen Erkrankungsgruppen mit Ausnahme der Hämoblastosen

Reticulosen

Polycythämia vera

Knochenmarksatrophie

1.3 Eine unterschiedliche Fettverteilung in Bezug auf das Geschlecht konnte nicht statistisch gesichert werden. Der Grund dafür könnte u.a. vielleicht in dem ungleichen Anteil männlicher und weiblicher Patienten an den Gruppen gesucht werden.

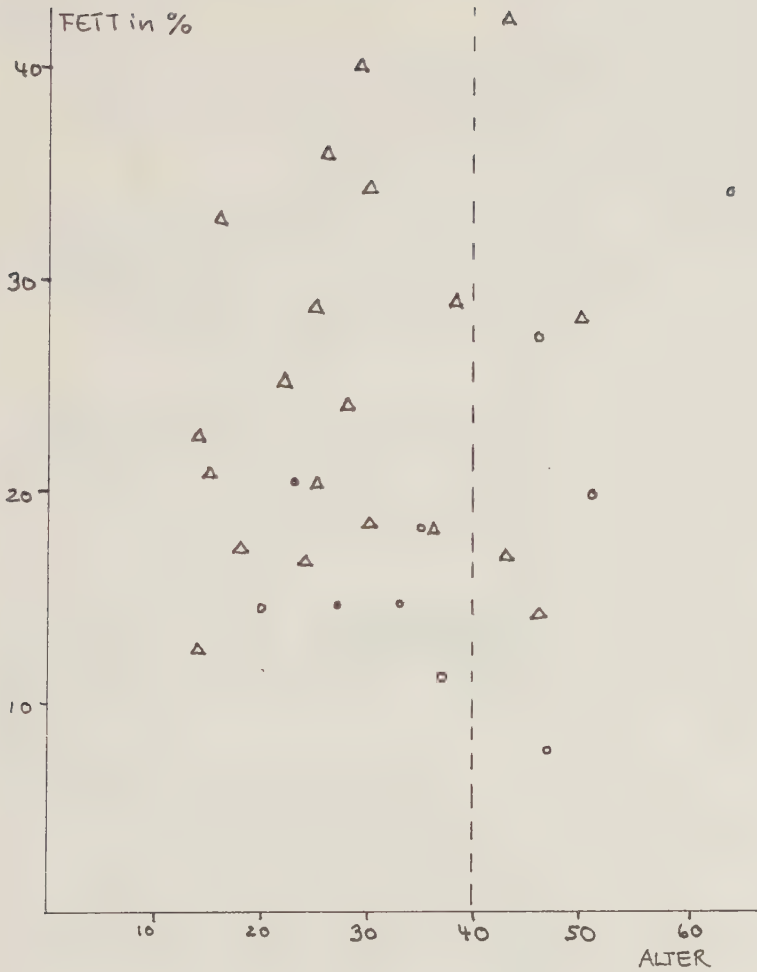
Auf der graphischen Darstellung sieht man allerdings, daß der Fettgehalt in den Gruppen ab 40 Jahren bei den männlichen Patienten um wenig~~e~~s höher zu liegen scheint, als bei den weiblichen Patienten. Auch ist die deutliche Steigerung des Fettanteils mit zunehmendem Alter ersichtlich. (S.17)

2.1 Die Gruppe der Normalfälle besteht aus 30 Beispielen, wobei der männliche Anteil weit größer ist als der weibliche. Als Normalfälle gelten hier Patienten, die keine generalisierten klinischen Organbefunde und keine Abweichung der morphologischen Blutbefunde, sowie keine nennenswerten humoralen Entzündungsreaktionen aufweisen.

2.2 Im Streudiagramm ist optisch erkennbar, daß die weiblichen Normalfälle mittleren Alters in der Regel anscheinend geringeren Fettanteil aufweisen. Nach dem Alter von etwa 45 Jahren gleichen sich die Fettwerte an und der Unterschied ist nicht mehr festzustellen. Weiterhin ist ersichtlich, daß zwar mit zunehmendem Alter auch bei den Normalfällen eine geringe Steigerung relativ niedrig ist. Eine Ausnahme bildet ein Fall mit 42,5 % Fett, der im histologischen Präparat eine Osteoporose nachzuweisen hat. (S.¹⁹~~20~~)

Als Mittelwert der Normalfälle beider Geschlechter gilt der Fettgehalt von 22,5 %. Das bedeutet: im roten blutzellbildenden Knochenmark ist unter den oben erwähnten "normalen" Bedingungen das Verhältnis von Fettmark zu Zellmark etwa 1:5.

3.1 Betrachtet man nun das Verhältnis von Zellmark zu Fettmark in den einzelnen Erkrankungsgruppen, so treten



STREUDIAGRAMM: Abhängigkeit des Fettgehaltes vom Lebensalter.

Normalfälle

männlich = Δ

weiblich = $\circ$

die Gruppen der Eisenmangelanämien mit $22,3 \% \pm 1,25$ Fettgehalt, wie auch die plasmocellulären Reticulosen mit $21,14 \% \pm 1,8$ in nächster Nähe zur Kontrollgruppe der Normalfälle.

3.2 Nur um wenigens darunter finden wir den Fettzellgehalt beim rheumatischen Fieber von $19 \% \pm 3,2$, welchem sich die Gruppe der reifzelligen lymphatischen Leukosen anschließt, mit $17,4 \% \pm 4,5$.

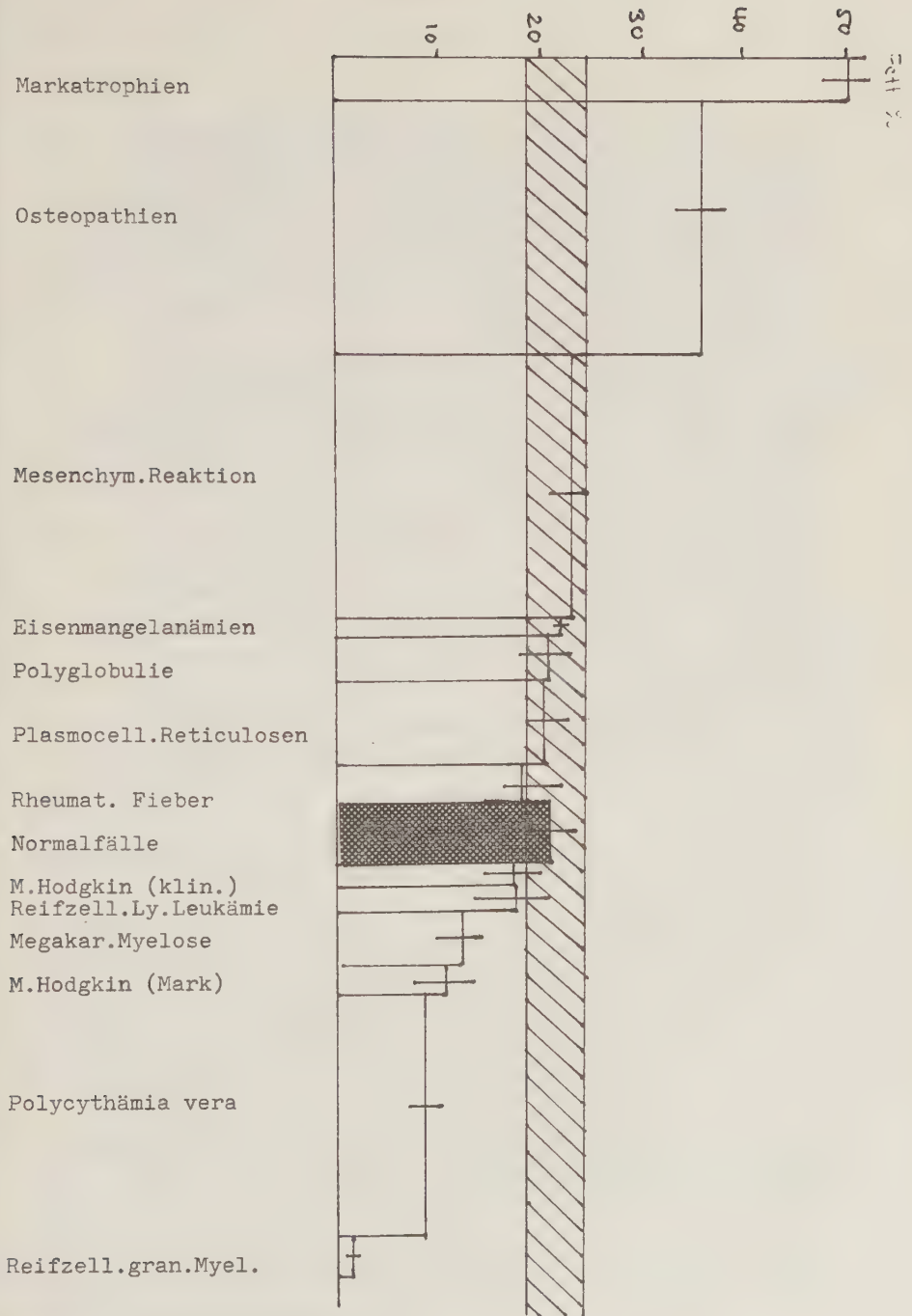
3.3 In den hier untersuchten Myelotomien fanden sich 5 Fälle mit gesteigertem pathologischem Zellmarkgehalt, wobei das blutbildende Gewebe durch die Proliferation der reifen kleinen Lymphozyten nicht vollständig verdrängt wurde, das eingestreute Fettgewebe aber verschwunden war.

4. Unter den Ergebnissen mit niedrigem Fettzellgehalt finden wir zunächst ein nicht ganz so starkes Absinken des Fettwertes - aber dennoch im Vergleich zu den Normalfällen niedriger - unter den Reticulosen beim M.Hodgkin mit $10,4 \% \pm 3,24$ Fettzellgehalt.

4.1 Daß dieser Befund unmittelbar auf die abnorme Zellproliferation zurückzuführen ist, zeigt der Vergleich mit der Gruppe des klinischen M. Hodgkin mit $17,8 \% \pm 2,8$ Fett, der sich dem Niveau der Normalfälle annähert.

4.2 Der Markbefund bei Blut-Cytopenien imponiert oft als ein mehr oder minder großer Zellreichtum bis zu stark pathologischen Werten (Grasser 1964, Schulten 1963) wie z.B. bei der megakaryocytären Myelose mit $12,3 \% \text{ Fett} \pm 2,93$ und bei den reifzelligen granulocytären Myelosen, die einen verschwindenden Fettzellgehalt von nur noch $2,2 \% \pm 1,3$ zeigen.

4.3 Die Untersuchungsgruppe der Polycythämia vera $9,1 \% \pm 1,6$ umfaßt sowohl behandelte als auch unbehandelte Fälle unterschiedlicher Dauer der Erkrankung.



Darst.d. Erkrankungsgruppen mit Mittelwert des Fettgehaltes in % und Standardabweichung S_x

Eine Trennung nach dem Geschlecht ergab wiederum eine, wenn auch sehr geringe Verminderung des Fettgehaltes bei den weiblichen Patienten: männlich 9,4, weiblich 8,8 %. Die gesamte Gruppe hat im Vergleich zu den Normalfällen also nur halb so viel Fettmark und ist von ihr signifikant unterschieden. Das Zellmark tritt in den Vordergrund unter Schwund des Fettmarkes.

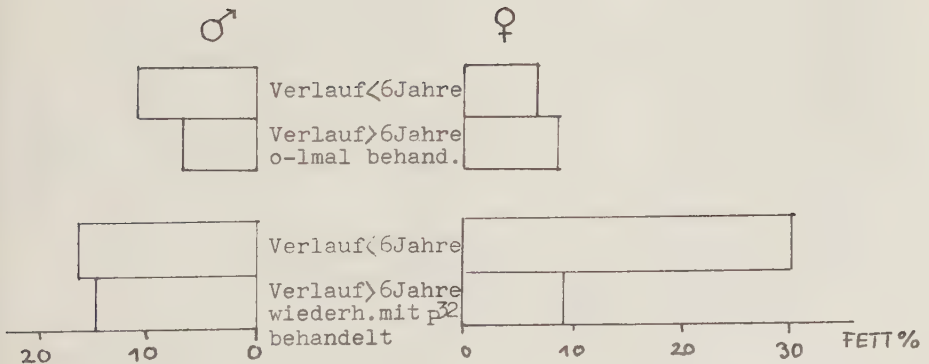
Es wurden hier über 100 Fälle von Polycythämia vera bezüglich des Fettgehaltes ausgewertet und das Ergebnis in den folgenden Darstellungen graphisch und tabellarisch festgehalten. In den unbehandelten, bzw. nur einmal behandelten Fällen ist unabhängig von der Krankheitsdauer grundsätzlich ein geringerer Fettzellgehalt des roten Markes zu verzeichnen, gegenüber den Gruppen, die mehrmals mit P^{32} behandelt wurden. Leider sind die mehrmalig mit P^{32} behandelten kranken Gruppen zu klein, um eine statistisch gültige Aussage zu erlauben; daher erscheint es zweckmäßiger, den Verlauf der histologischen Veränderungen am einzelnen Falle zu studieren, der über einige Jahre mit radioaktivem Phosphor angangen wurde:

Bei dem Patienten Nr. 6 in der Tabelle 5d, Seite 27, läuft die Erkrankung seit über 6 Jahren. In unbehandelter Ausgangssituation findet sich im roten Mark ein Fettschwund von 2,8 %; nach viermaliger Gabe von P^{32} vermehrte sich das Fettzellgewebe auf 17,6 %, womit sich der Wert wiederum den Normalfällen angeglichen hat. Weitere ähnliche Verläufe sind aus den Tabellen zu entnehmen. Jedoch findet man auch andere Fälle, z.B. die Patientin Nr. 5 (Tab. 5d) mit ebenfalls längerer Erkrankungsdauer und gleicher Therapie, in denen histologisch ein geringes Absinken des Fettzellgehaltes zu vermerken ist (siehe auch Abb. S.24, Pat. III u. IV).

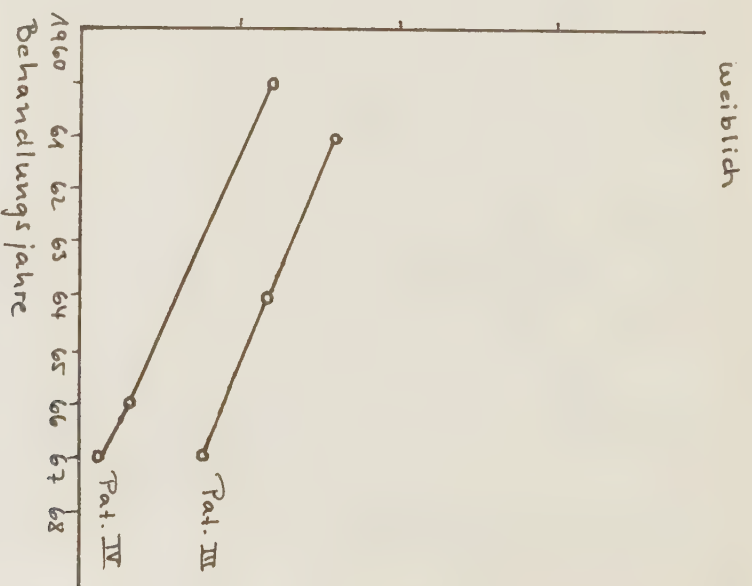
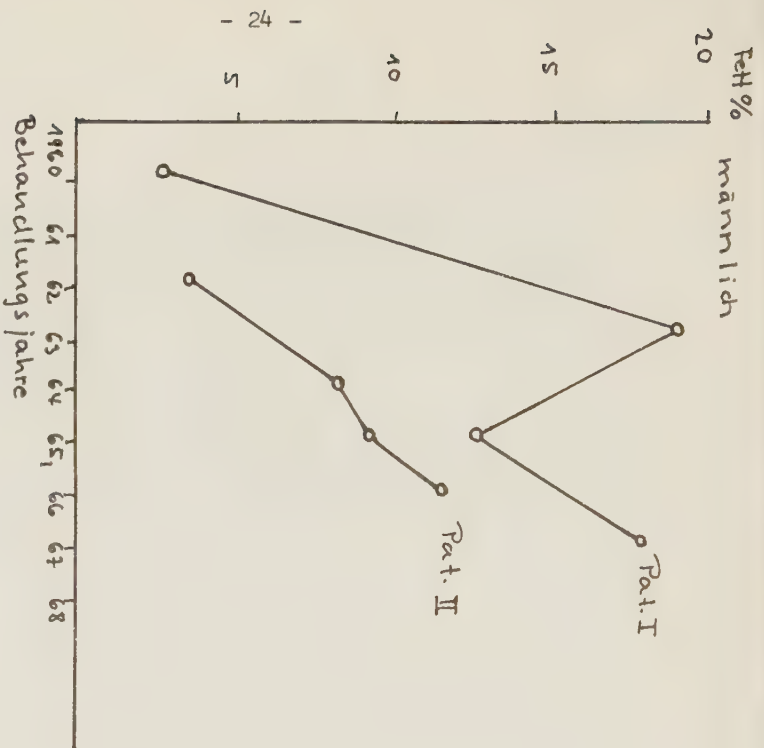
In den Fällen mit erheblich gesteigertem Fettgehalt, entspricht der histologische Befund oft bereits einer

Fibrosklerose des Markes.

4.3.3 Wenn man den Einfluß des Lebensalters auf die Erkrankungsfälle an Polycythämia vera betrachtet, so zeigt sich eine deutliche Häufung zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr (Tab. 5a-d). In unserem Krankengut erweist sich der Anteil von männlichen Patienten über 50 Jahre in etwa gleich (37 Fälle). Anders ist es bei den Fällen von Polycythämia vera zwischen dem 3. und 5. Lebensjahrzehnt: Hier ist die Gruppe der männlichen Patienten in der Überzahl (18 Fälle), wobei die 8 weiblichen Patienten alle zwischen 40 und 50 Jahre alt sind.



POLYCYTHÄMIA VERA: Übersicht über Krankheitsdauer und mittleren Fettzellgehalt in behandelten und unbehandelten Fällen.



POLYCYTHÄMIA VERA:

Darstellung des unterschiedlichen Verlaufes
bei Behandlung mit P^{32} an 4 Beispielen.

Abhängigkeit des Fettzellgehaltes von der
Behandlungsdauer.

Tabelle 5a: Polycythämia vera

Verlauf < 6 Jahre; o - 1 mal behandelt

männlich	Alter	Fett %	weiblich	Alter	Fett %
über 70 Jahre	72 70	2,8 2,4		75 72	5,1 10,8
60 - 70 Jahre	67 66 64 64 63 62 61 61 60	3,6 27,1 16,4 8,1 16,6 13,7 15,6 1,4 0,9		65 65 64 62 62 62 62	5,7 13,7 20,4 1,9 12,8 1,4 3,6
50 - 60 Jahre	59 59 58 58 57 55 55 54 53 51	8,8 19,3 4,4 7,6 3,1 19,0 21,2 4,9 3,5 8,6		58 58 57 57 54 54 54 53 52 50 50	1,5 2,0 11,9 19,4 11,2 6,6 2,3 1,5 2,9 0,6 8,0
40 - 50 Jahre	48 46 44 43 41 40 40	1,9 19,7 14,8 1,3 10,2 18,1 0,9		48 48 43 43 42 41	1,3 0,2 0,9 1,3 8,6 7,6
30 - 40 Jahre	39 37 32 32	16,1 13,5 8,1 17,0			

Tabelle 5b: Polycythämia vera

Verlauf > 6 Jahre; o - 1 mal behandelt mit P³²

männlich	Alter	Fett %	weiblich	Alter	Fett %
über 70 Jahre	75	2,6		72	10,0
60 - 70 Jahre	67	6,9		69	8,4
	63	0,8		69	22,4
	61	5,6		68	23,6
	60	3,9			
50 - 60 Jahre	59	8,5		58	2,9
	58	8,0		58	11,7
	52	2,9		57	1,2
	51	2,9		57	1,7
	50	1,6		55	0,5
				50	1,1
40 - 50 Jahre	49	15,6			
	44	7,6			
	43	0,5			
	41	1,7			
30 - 40 Jahre	38	2,0			
	35	23,8			

Tabelle 5c: Polycythämia vera
Verlauf < 6 Jahre; wiederholt mit P³² behandelt

Lfd. Nr.	Alter	Behand- lungsjahr	Fett%	Lfd. Nr.	Alter	Jahr	Fett %
männlich				weiblich			
1.	65	1962	3,6	1.	60	1962	40,6
		1963	5,4			1964	41,9
		1964	8,2			1966	22,8
		1965	9,1				
2.	59	1961	15,4	2.	45	1964	4,3
		1966	38,9			1966	6,6
3.	59	1960	0,6				
		1962	10,3				
4.	52	1965	0,7				
		1967	7,2				

Tabelle 5d: Polycythämia vera
Verlauf > 6 Jahre; wiederholt mit P³² behandelt

Lfd. Nr.	Alter	Behand- lungsjahr	Fett%	Lfd. Nr.	Alter	Jahr	Fett %
männlich				weiblich			
1.	82	1961	0,4	1.	70	1963	5,2
		1962	26,5			1964	0,4
2.	66	1963	22,6	2.	66	1964	28,0
		1965	9,7			1966	8,9
		1966	22,8				
3.	64	1964	7,3	3.	65	1962	10,6
		1966	9,5			1964	8,6
						1966	12,4
4.	60	1963	2,2	4.	63	1962	18,9
		1965	3,3			1965	32,3
5.	50	1961	5,6	5.	63	1960	5,7
		1963	10,0			1966	1,3
						1967	0,4
6.	49	1960	2,8	6.	50	1960	5,0
		1963	18,8			1962	5,3
		1965	12,5				
		1966	11,6				
		1967	17,6				
				7.	48	1961	7,8
						1964	5,7
						1967	3,7

5.1 Bei der Auswertung der Ergebnisse mit hohem Fettzellgehalt, tritt die Gruppe der myeloischen Insuffizienz deutlich als jene mit dem höchsten Fettanteil hervor: 50,9 %. Im Durchschnitt findet man hier im roten Mark etwa die Hälfte des blutzellbildenden Markes in Fettmark umgewandelt.

5.2 Die Gruppe der Osteopathien wurde zusammengefaßt: Osteoporosen, Osteomalazien (Hyperparath.), Recklinghausen, Osteopathien und M.Paget.

	Zahl d. Fälle	Fettant. Mittelw. in % $\bar{x}$	Standard- abweichg. $S_{\bar{x}}$	Konfid.- Ber.d. Mittelw. b.Irrtums- wahrsch. 5 %	Konfid.- Ber.d. Mittelw. b.Irrtums- wahrsch. 1 %	Differenz $\bar{x} - \bar{x}_n$
Osteoporose	59	41,1	$\pm 2,78$	$\pm 5,56$	$\pm 7,40$	+18,6
M.Paget	12	39,1	$\pm 1,35$	$\pm 2,94$	$\pm 4,12$	+16,6
Osteokala- zieren	23	34,1	$\pm 4,67$	$\pm 9,66$	$\pm 13,10$	+11,6
Reckling- hausen	13	27,4	$\pm 4,36$	$\pm 9,42$	$\pm 13,08$	+4,9
andere Osteopath.	18	26,6	$\pm 3,42$	$\pm 7,18$	$\pm 9,84$	+4,1

Tabelle 6:

Übersicht über die Gruppe der Osteoporosen:

Alter	Fett %	Markatrophie vorhanden = +	Alter	Fett %	Markatrophie vorhanden = +	
männlich			weiblich			
Schwere Osteoporose:						
60-80 Jahre			60-80 Jahre			
73	35,5	+	74	44,5	+	
63	45,0		71	17,3		
62	43,4	+	68	80,2	+	
61	88,6	+	61	34,4	+	
			61	53,0		
			61	37,8		
40-60 Jahre			40-60 Jahre			
60	45,2	+	60	88,4	+	
57	39,0		58	24,1		
55	42,5	+	57	54,4	+	
54	53,6	+	57	10,5		
54	30,5		54	47,3		
53	12,4		54	45,8		
52	52,0	+	46	46,6	+	
52	64,5	+	44	43,2	+	
52	30,8	+	41	47,6	+	
48	42,1	+				
46	86,5	+				
46	59,8	+				
bis 40 Jahre			bis 40 Jahre			
35	40,4	+	24	17,8		
35	28,1					
35	41,6	+				
33	44,5					
Durchschnittsalter:						
51,3 Jahre			55,6 Jahre			
Mittelgradige Osteoporose:						
60-80 Jahre			70			18,0
			62	16,1		
			61	30,8		
			61	20,9		
40-60 Jahre			59			44,0
54	56,1	+	58	23,4		
49	42,5	+				
49	43,7	+	54	38,2		
42	30,5		53	43,6		
			43	48,5	+	
			42	32,8		
Durchschnittsalter:						
43,5			53,5 Jahre			
Leichtgradige Osteoporose:						
40			20,2	70	14,4	
35			28,0	26	30,1	
Durchschnittsalter:						
37,5 Jahre			48,5 Jahre			

Der mittlere prozentuale Fettanteil beträgt 35,7 % $\pm$ 3,65; unter diesen Erkrankungen ragt die Osteoporose hervor mit 41,1 % $\pm$ 2,78.

5.2.1 Der Fettgehalt gegenüber den Normalfällen ist mehr als doppelt so hoch. Im histologischen Präparat war die Fettgewebsvermehrung, die in manchen Fällen bis zu 2/3 betrug, eindeutig erkennbar. Neben der Osteoporose fand sich in 26 Fällen eine myeloische Atrophie. Bei der Osteoporose finden wir einen Schwund des spongiösen Knochens mit Erweiterung der Markhöhle und Schwund des Knochenmarkes. Der Fettanteil nimmt stark zu (Askanazy 1927, Burkhardt, Demmler 1969, Wagner 1965, Hartsock 1965).

5.2.2 Der histologische Befund der osteoporotischen Veränderungen erscheint in 3 Graden: (s.Tab.6)

Schwere Osteoporose

Mittelgradige Osteoporose

Leichtgradige Osteoporose

Dabei zeigt sich in unseren Fällen, daß unter der Gruppe der männlichen Patienten fast immer die schwere Osteoporose mit einer Markatrophie einhergeht; unter den weiblichen Patienten mit schwerer Osteoporose hingegen ist die Markatrophie nur in der Hälfte der Fälle zu finden. Bei der mittelgradigen Osteoporose haben wir, mit einer Ausnahme, kein Vorkommen von Markatrophie bei den weiblichen Patienten, während unter den Männern dieser Gruppe in 14 von 16 Fällen ebenfalls eine Markatrophie auffällt.

Die leichtgradige Osteoporose ist nicht mit einer Markatrophie vergesellschaftet.

5.3 Von den Normalfällen ist die Gruppe der mesenchymalen Reaktionen im Ganzen deutlich signifikant unterschieden (hepatogene Myelopathie, nephrogene Myelopathie, Tumor-Myelopathie, rheumatische Arthritis). Diese Gruppe ist

bestimmt durch das Vorwiegen von Anzeichen einer verstärkten immunologischen Reaktionsbereitschaft, wie vor allem die Vermehrung der Histiocyten, Lymphocyten und Plasmazellen (Burkhardt 1969, 1967). Der mittlere Fettgehalt beträgt $23,65\% \pm 2,69$. Die Fettgewebsvermehrung ist am deutlichsten bei den Fällen der rheumatischen Arthritiden zu sehen.

5.3.1 Auch die hepatogenen Myelopathien erfahren eine beachtliche Zunahme der Fettzellen, obwohl der Fettgehalt nicht signifikant verändert ist (Tai 1965).

5.3.2 Die nephrogenen Myelopathien, die ebenfalls einen hohen Fettanteil aufweisen, sind in mehreren Fällen von Markatrophie begleitet. Man entdeckt hier oft einzelne Fettinseln im Zellmark, die ein inhomogenes Bild bei der Auszählung ergaben. Die Fettgewebsvermehrung lag vor allem auch in den subcorticalen Zonen.

5.4 Die Polyglobulie-Gruppe schließt sich mit $24,2\% \pm 2,73$ eng an die mesenchymalen Reaktionen in Bezug auf den Fettzellgehalt.

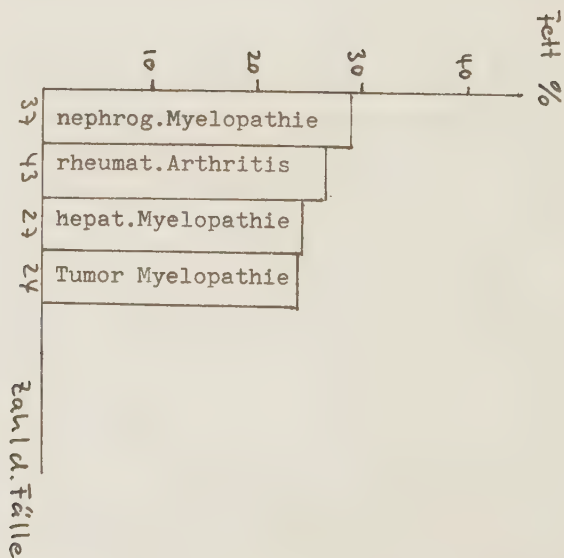
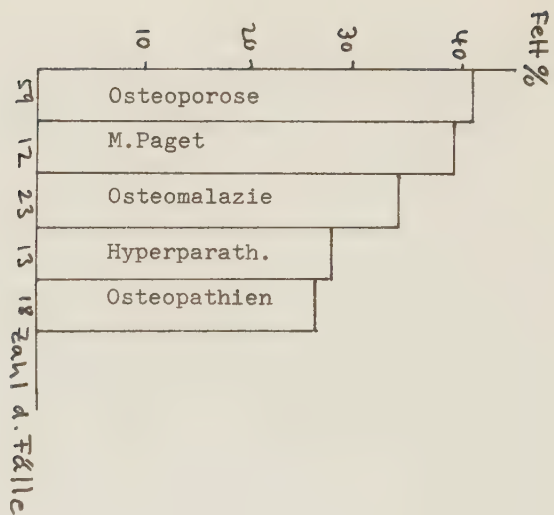


Diagramme zur Gruppe der Osteopathien und "Mesenchym.Reaktion".

Diskussion:

A. Die Einzeluntersuchungen über die Gleichmäßigkeit der Fettgewebsverteilung im Beckenkamm an ein und derselben Person ließen im ersten Autopsiefall ein histologisch wie auch zahlenmäßig wenig unterschiedliches Bild erkennen (die Streubreite des Mittelwertes betrug $\pm 0,277$). Das spärliche Fettgewebe war homogen über die gesamte Präparatfläche verteilt. Der zweite Fall wies eine größere Streubreite des Mittelwertes auf, die sich durch die unterschiedliche Fettgewebsverteilung in den einzelnen Präparaten erklären läßt. Das Fettgewebe, welches hier fast die Hälfte des blutzellbildenden Knochenmarkes ersetzt ist in Gruppen und Inseln angeordnet. Auch bei der Auswertung des Biopsiegutes trat in Bezug auf die Fettgewebsverteilung in den einzelnen Gruppen ein gewisser Unterschied auf: so zeigen z.B. die Patienten mit einer Erkrankung an Polycythämia vera eine homogene Fettverteilung, die sich auch in Kontrollbiopsien an ein und demselben Patienten wiederfand. Im Gegenteil hierzu war in den Fällen von nephrogener Myelopathie das Fettgewebe zum Teil in einzelnen Inseln gruppiert, die sich vor allem im subcorticalen Bereich häuften. Bei den übrigen Gruppen war das Fettgewebe in etwa gleichförmig unter das rote blutzellbildende Mark verteilt.

B. a) Über das normale Verhältnis von Zellmark zu Fettmark im roten Knochenmark ist uns aus der Literatur nichts bekannt. Es beträgt nach unseren Untersuchungen 1 : 5, bzw. 22,5 % Fettgehalt.

b) Als neues Ergebnis konnte ferner dargestellt werden, daß Frauen in der Lebensmitte weniger Fettgewebe im Knochenmark aufweisen als Männer. Es mag dahingestellt

bleiben, ob dieser Unterschied auf eine gesteigerte Erythropoese bis zu r Zeit der Menopause zurückzuführen ist. Dies gilt für die Normalfälle, aber auch für die Erkrankungsgruppe der Polycythämia vera trifft dies zu. Jedoch liegt bei den Letzteren der durchschnittliche Fettgehalt der weiblichen Patienten nur um 0,6 % unter dem männlichen Durchschnittswert. Bei der Osteoporose ist der durchschnittliche Knochenmarkfettgehalt der Frauen sogar um 3,1 % geringer als bei den Männern.

C. 1.1 Betrachtet man den Einfluß des Lebensalters auf den Fettgewebsgehalt des Knochenmarkes, so findet sich bis zum Alter von 60 Jahren keine wesentliche Steigerung. Erst ab 60 beginnt ein deutlicher Anstieg. Man sieht die Aussage einiger Autoren bestätigt (Askanazy 1927, Burkhardt, Demmler 1969, Fieschi, Sachetti 1957, Rohr 1960, Bürger 1957, Hartsock 1965, Uehlinger 1963), daß das Fettgewebe auch im normalen Bereich der Blutzellbildung mit dem höheren Alter zunimmt. Nach Burkhardt und Demmler ist die Fettgewebsvermehrung im Alter noch größer, als sie im Vergleich zum blutbildenden Mark erscheint, denn auch der spongiöse Knochen ist ja geschwunden (Burkhardt, Demmler 1969). Askanazy führte aus: "Die Fettgewebe gehören nicht zu den Organen, die einer typischen senilen Atrophie unterliegen. Im Gegenteil besteht da eine Neigung zur Fettgewebszunahme." - (Askanazy 1927).

1.2 Unter den chronischen Leukämien sahen wir in 5 Fällen einen fast vollständigen Fettgewebsschwund bei gesteigertem pathologischem Zellmark. Dieser Befund entspricht den Veröffentlichungen von K.Lennert und Nagai, sowie Apitz über den Fettzellenschwund bei chronisch lymphatischen Leukämien durch ihre Rückbildung in Reticulumzellen (Lennert, Nagai 1965, 1966). Häufig

läßt sich jedoch bei den chronisch lymphatischen Leukosen noch reichlich normales blutbildendes Mark und Fettmark nachweisen, während aber in anderen Fällen die normale Hämpoese fast vollständig durch die lymphatische Hyperplasie zurückgedrängt wird (Harwath 1963).

1.3 Die Knochenmarksbeteiligung beim rheumatischen Fieber mit ihrem Einfluß auf das myeloische Parenchym, sowie auf die reticulären Zellelemente ist schon beschrieben worden (Burkhardt 1966, 1967). Sie betrifft nicht so sehr die Veränderung am Fettmarkanteil, sondern es treten im frühen Stadium vorwiegend die Veränderungen am myeloischen Parenchym hervor, in späteren Stadien sind die Veränderungen mehr im reticulären Zellbereich zu finden (Burkhardt 1967). So ist vielleicht auch die geringe Abweichung des Fettanteiles im Mark im Vergleich zu den Normalfällen zu erklären. Eine gewisse Fettvermehrung läßt sich jedoch nachweisen.

1.4 Einen hohen Fettgehalt entsprechend den Darstellungen vieler Arbeiten (Askanazy 1927, Burkhardt 1966, Rohr 1960, Schulten 1963, Grosser 1964, Lennert, Nagai 1966, Czitober 1963, Fieschi, Sachetti 1957) mit Schwund des blutbildenden Knochenmarkes ergab sich erwartungsgemäß bei den Fällen von myeloischer Insuffizienz.

1.5 Unter den Erkrankungsfällen der Polycythämia vera fanden wir in Übereinstimmung mit Heilmeyer (1971) und Begemann (1967) eine Häufung zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr. Die Autoren fügen noch hinzu, daß die Erkrankung an Polycythämia vera vorwiegend bei Männern vorkommt. Bei den Untersuchungen von Fällen mit Polycythämien, die mit P^{32} behandelt wurden, stellte Franzen eine Rückbildung der Markhyperplasie fest mit Wiederscheinen von Fettmark. Hauswaldt hat 1967 Beckenkamm-biopsien beobachtet von Polycythämien, die ebenfalls

mit P^{32} behandelt worden waren. Er stellte bei den behandelten Fällen, wie bei den Unbehandelten in gleicher Weise einen Schwund des Fettgewebes im Markraum und eine Verbreiterung der Sinus fest (Hauswaldt 1967). Burkhardt beschrieb die Abhängigkeit der typischen histologischen Veränderungen von der Krankheitsdauer (Burkhardt 1962, 1967). Die Behandlung mit P^{32} hat in unseren untersuchten Fällen eine Tendenz zur Fettgewebsvermehrung angezeigt; und zwar dies am deutlichsten, wenn die Therapie sich über mehrere Jahre erstreckte (siehe Diagramm S. 24 und Tab. 5 d).

1.6 Rohr (1960) und Uehlinger (1963) beschrieben bei der Polyglobulie die typischen Erythroblastenvermehrungen im Markpunktat ohne sonstige Veränderungen. Weniger bekannt ist die hier festgestellte anteilmäßige Rückbildung des myeloischen Parenchyms in seiner Gesamtheit.

2.1 Eine erhebliche Zunahme von Fettgewebe zusammen mit Knochenschwund fanden wir bei der Osteoporose (Lennert, Nagai 1966, Wagner 1965, Hartsock 1965).

2.2 Die histologische Einteilung der osteoporotischen Veränderungen in drei Schweregrade machte deutlich, daß unter den männlichen Patienten eine schwere Osteoporose fast immer mit Markatrophie einherging, während dies bei den weiblichen Patienten mit schwerer Osteoporose nur in der Hälfte aller Fälle galt. Unabhängig von Alter und Geschlecht war die leichtgradige Osteoporose nie mit einer Markatrophie vergesellschaftet.

2.3 Ähnlich fanden wir ein Vorkommen von Fettgewebsvermehrung zusammen mit Osteoporose in Fällen von rheumatischen Arthritiden bestätigt, wie Burkhardt (1967) dies beschrieben hatte. Ja man findet hier sogar eine Übereinstimmung zwischen dem Ausmaß der Gelenkverände-

rungen und gewissen Veränderungen im Knochenmark, wie diffuse Sklerosierung, Fettgewebsvermehrung, obliterierenden Prozessen an den Gefäßen und Osteoporose, wie auch Parenchymschwund (Burkhardt 1967).

Erkenntnisse, die schon Bekanntem widersprechen, haben sich nicht ergeben.

Zusammenfassung:

Die Beckenkammibiopsie hat in der Knochenmarksdiagnostik einen wichtigen Platz eingenommen. Anhand von 760 Knochenmarksschnittpräparaten, die am ventralen Beckenkamm entnommen waren, wurden mit dem Integrationsocular Untersuchungen über das Verhältnis von Zellmark zu Fettmark unter normalen und pathologischen Bedingungen untersucht.

Dabei fand sich im Normalfalle ein Gewebsverhältnis von 1:5. Ferner konnte im mittleren Lebensalter eine gewisse Fettzellverminderung der Frauen gegenüber den Männern in einigen Untersuchungsgruppen festgestellt werden, wie bei den Normalfällen, der Polycythämia vera, und der Osteoporose.

Die Ergebnisse ließen sich in drei Gruppen einteilen:

1. Krankheitsgruppen mit annähernd normalem Fettgehalt:
Die reifzelligen lymphatischen Leukosen, das rheumatische Fieber, sowie die Eisenmangelanämien und die Plasmozell. Reticulosen näherten sich weitgehend dem Normalwert mit 22,5 % Fettzellgehalt im Knochenmark an.
2. Krankheitsgruppen mit niedrigem Fettzellgehalt:
In den Erkrankungsgruppen des M.Hodgkin, der Megakaryocytyären Myelosen und der Polycythämie vera war der Fettgewebsgehalt zu Gunsten des roten blutzellbildenden Knochenmarkes verschwunden. In der Beobachtung einzelner Krankheitsverläufe von Polycythämie vera, die mit P^{32} über mehrere Jahre behandelt wurden, hatte sich das Verhältnis beider Gewebsanteile wieder gegen die Normalwerte hin bewegt.
3. Krankheitsgruppen mit hohem Fettzellgehalt:
Das Fettzellgewebe überwiegt bei den Markatrophien, Osteopathien, der Gruppe der mesenchymalen Reaktionen und der Polyglobulie. Bei der Osteoporose ist die

Fettzellvermehrung noch mit Schwund des spongiösen Knochens vergesellschaftet.

Auch im normalen Bereich des roten blutzellbildenden Knochenmarkes nimmt das Fettgewebe im Alter zu. Bis zum 60. Lebensjahr war diese Zunahme nicht eindeutig. Erst ab etwa 60 Jahren zeigte sich ein deutlicher Anstieg.

Literatur:

1. Askanazy, M. Das Knochenmark
Handbuch d.spez.path.Anat.u.Hist.,
F.Henke u.O.Lubarsch, 777,
Berlin: Springer 1927
2. Bargmann, W. Das Knochenmark d.Erwachsenen in histol.
u. mikroskop.Anatomie d.Menschen
328, 336, Stuttgart, G.Thieme 1964
3. Barta, I. Die Rolle des Fettmarkes bei der Ent-
stehung und beim Ablauf von Anämien
Z.f.ges.Inn.Med. 14, S. 594-8, 1959
4. Begemann, H. Das Knochenmark, in Klin. Hämatologie
Stuttgart: 1967
5. Bennike, T. Vergleichende Untersuchungen über Knochen-
markspunktionen im Sternum, Ilica, Proc.
spin.
Ugeskr.Laeg.1956
ZBL ges.inn.Med. 172, 265, 1956
6. Burkhardt, R. Die Myelotomie. (Eine neue Methode zur
routinemäßig kombinierten cytolog.-
histologischen Knochenmarksbiopsie)
Blut, II, 267, 1956
7. Burkhardt, R. Die mesenchymale Knochenmarkreaktion bei
hyperergischen Mesenchymkrankheiten.
I.Mitteilung: Klin.Wschr.43, 1299, 1965
II.Mitteilung: Klin.Wschr. 44, 1, 1966
8. Burkhardt, R. Kreislaufprobleme des menschlichen
Knochenmarkes
Blut, VIII, 67, 1962
9. Burkhardt, R. Zytologie und Histologie des menschlichen
Knochenmarkes
Hämatologie und Bluttransfusion, 4, 12, 1967
10. Burkhardt, R. Histomorphol. Untersuchungen über die
Rolle des Knochenmarkes b. rheumat.
Krankheiten.
Z.f.exp.Med. 143, I, 1967
11. Burkhardt, R. Methodische Untersuchungen zur Acrylatein-
bettung größerer lipidreicher Gewebs-
proben.
Blut, XIII, 337, 1966
12. Burkhardt, R. Altersveränderungen v.Knochenmark
Demmler, K.
Z.f.Gerontologie, II, Heft 5, 263, 1969

13. Büngeler, W. Die Fettzelle
 Rotter, W. Lehrbuch d.spez.path.Anat.v. E.Kaufmann
 u. M.Staemmler, I, 449, Berlin: 1955
14. Bürger, M. Altern und Krankheit
 Leipzig, 1957, 170
15. Czitober, H. Probleme und Ergebnisse d.Knochen-
 markbiopsie b. Blutkrankheiten.
 Blut, 9, 110, 1963
16. Fieschi, A. Das Knochenmark.
 Handbuch d.ges.Häm. v. A.Heilmeyer und
 A.Hittmar, I. 381
 München, Berlin: Urban und Schwarzenberg
 1957
17. Grosser, R. Stellung und Wesen myelosubstitutiv
 bedingter Panmyelopathien.
 Z.f.ges.inn.Med.19, 152, 1964
18. Harwerth, N. Akute u. chron. Lymphadenose.
 Handbuch d.ges.Häm. v. A.Heilmeyer und
 A.Hittmar, IV, 405,
 München, Berlin: Urban, Schwarzenberg
 1963
19. Hauswaldt, C. Histol. Knochenmarksbefunde bei Poly-
 cythämie vera.
 Arch.klin.Med.213, 219, 1967
20. Hittmar, A. Myelofibrosen, Osteomyelosklerosen und
 verwandte Zustände.
 Handb.d.ges.Häm. v. A.Heilmeyer, IV, 329
 München, Berlin: Urban und Schwarzen-
 berg 1963
21. Hartsock, R Normal variations with aging of the
 Smith, E.B. hemotopoietic tissue in bone marrow
 from the anterior iliac crest.
 The American Journal of Clinical Pathol.
 43, 326, 1963
22. Heilmeyer, L Die Polycythämia vera.
 Inn.Med. I, 376
 Berlin, Heidelberg, New York, Springer
 1971
23. Lennert, K. Quantitat. u. qualitat. Gitterfaser-
 Nagai, K. studien im Knochenmark.
 II.Mitteilung: Virchow's Archiv 339,
 293, 1965
 III.Mitteilung: Virchow's Archiv, 340,
 22, 1966

24. Reiter, B. Anat. Untersuchungen zur Frage der Inhomogenität d. Knochenmarkes im Hinblick auf die Auswertung der Sternalpunktion. Z.ges.exp.Med. 103, 694, 1938
25. Rewald, E. Das Organ Knochenmark. Med.Klin. 62, 1077, 1967
26. Rohr, K. Das menschliche Knochenmark Stuttgart: G.Thieme, 1960
27. Sandkühler, B. Untersuchungen zur normalen feingew. Struktur d. Knochenmarkes b. Ratten. Schweiz.med.Wschr., 5, 1448, 1956
28. Schulten, H. Knochenmarks-Insuffizienzen. Handbuch, d.ges.Häm. v.A.Heilmeyer und A.Hittmar, IV, 282, Berlin, München: Urban und Schwarzenberg 1963
29. Tai, H. Quantitat.changes in hematopoesis in chron.hepatitis Blut, 10, 67, 1964
30. Uehlinger, E. Die allge. path.Anat.d.Hypo-u.Hyperplasie der blutbildenden Gewebe. Handbuch d.ges.Häm. v. A.Heilmeyer und A.Hittmar, IV, 1, München-Berlin, Urban und Schwarzenberg 1963
31. Undritz, E. Die nicht z. Blutkörperchenbildung gehörenden Zellen intravitaler Knochenmarkspunktate nebst Auszählungsschema für Myelogramme.Schw.med.Wschr.76,333, 1964
32. Wagner H. Präsenite Osteoporose Thieme 1965
33. Weiss, L. The Histophysiology of Bone Marrow. Klin.Orthop. 52, 13, 1967
34. Zollinger, H.U. Allgemeine Pathologie, I, 90, Stuttgart, Thieme 1971

Lebenslauf

Am 20.5.1943 wurde ich, als Tochter des praktischen Arztes Walter Bestelmeyer und seiner Ehefrau Ursula Bestelmeyer, geb. Ohm in Kolberg geboren. 1949 kam ich in die Dorfschule Hirnsberg/Obb. Von 1953 bis 1954 besuchte ich die Volksschule in Schweden. 1955 trat ich in die Waldorfschule ein. Diese Schule besuchte ich in München bis 1963. Im Juni 1963 absolvierte ich das Abitur am Alten Realgymnasium in München. Im Wintersemester 1963/64 begann ich ein Sprachenstudium in Paris. 1964 war ich als Medizinstudentin im Sommersemester in München immatrikuliert; dort bestand ich im August 1970 das medizinische Staatsexamen.

Medizinalassistentin war ich in München und Herdecke/Ruhr. Am 15.1.1972 begann ich die Weiterbildung zur Fachärztin der Inneren Medizin, die ich nach einem halben Jahr unterbrechen mußte.

Mein besonderer Dank für die Überlassung des
Themas und für die wertvollen Ratschläge und
anregenden Diskussionen gilt Herrn Prof.Dr.R.BURKHARDT.

